ZUR PROGNOSE VON SCHILDDRÜSENMALIGNOMEN IN ABHÄNGIGKEIT VON HISTOLOGIE, THYREOIDEKTOMIE UND POSTOPERATIVER SUBSTITUTIONSTHERAPIE

von

Siok-Hing Friese

1980

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. H.L. Krüskemper

Referent
gez.: Prof. Dr. F.A. Horster

Koreferent
gez.: Prof. Dr. F. Schübel

Aus der II. Medizinischen Klinik C und Poliklinik
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. H.L. Krüskemper)

ZUR PROGNOSE VON SCHILDDRÜSENMALIGNOMEN IN ABHÄNGIGKEIT VON HISTOLOGIE, THYREOIDEKTOMIE UND POSTOPERATIVER SUBSTITUTIONSTHERAPIE

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

SIOK-HING FRIESE

1980

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	Inzidenz von Schilddrüsenmalignomen	1
B.	Klassifikation der Schilddrüsenmalignome	2
C.	Übersicht zur Therapie der Schilddrüsenmalignome	7
D.	Fragestellung der Arbeit	17
E.	Methodik der Arbeit	18
F.	Ergebnisse	23
G.	Diskussion	46
H.	Zusammenfassung	51
Literaturverzeichnis		53

UNIV. LEIDEN BIBL.

A. Inzidenz von Schilddrüsenmalignomen

Schilddrüsenmalignome werden zumeist unter dem Begriff "Struma maligna" zusammengefasst. Die Struma maligna ist eine seltene Erkrankung und steht mit o,5% aller Krebskrankheiten in der Bundesrepublik Deutschland an elfter Stelle der Krebstodesfälle (4, 12, 23,29, 40, 46)

Die Krankheit zeichnet sich gegenüber anderen Malignomen durch einige Besonderheiten aus:

1. Der Tumor ist frühzeitig sicht- und tastbar.
2. Die differenzierten Formen überwiegen die undifferenzierten Formen.
3. Jugend und Senium sind gleichermaßen betroffen.
4. Das weibliche Geschlecht wird - entsprechend der Strumafrequenz - häufiger betroffen als das männliche.
5. Die Prognose ist abhängig von Frühdiagnose, Radikaloperation, Histologie und Nachsorge (1, 3, 9, 11, 13, 14, 19, 38, 60).

B. Klassifikation der Schiddrüsenmalignome

Nachdem die malignen Schilddrüsentumoren in den letzten Jahrzehnten sehr unterschiedlich klassifiziert wurden, schlug die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie 1971 folgende Einteilung der Schilddrüsentumore vor (35)

1.) Karzinome
- 1.1. Differenzierte Karzinome
  - 1.1.1. follikuläre Karzinome
  - 1.1.2. papilläre Karzinome
- 1.2. Undifferenzierte (anaplastische Karzinome) Karzinome
  - 1.2.1. kleinzellig
  - 1.2.2. spindelzellig
  - 1.2.3. polymorph- (riesen-) zellig
- 1.3. C-Zell-Karzinom
- 1.4. Plattenepithel-Karzinom

2.) Sarkome
- 2.1. Fibrosarkom
- 2.2. andere Sarkome

3.) verschiedenartige Malignome
- 3.1. Karzinosarkom
- 3.2. maligne Hämangioendotheliome
- 3.3. malignes Lymphom
- 3.4. malignes Teratom

4.) nicht klassifizierbare maligne Tumore

5.) tumorähnliche Veränderungen

6.) Metastasen extrathyreoidale Tumore

1974 wurde von der WHO unter Leitung von HEDINGER und SOBIN eine Klassifikation erarbeitet, die als Grundlage für eine Vereinheitlichung der verschiedenen histologischen Formen dienen kann (20, 21)

I. Epitheliale Tumore
  a. differenzierte Karzinome
    papilläre Karzinome
    follikuläre Karzinome
  b. Undifferenzierte Karzinome
    Medulläre Karzinome
    Anaplastische Karzinome
II. Nicht-epitheliale Tumore
  Sarkome
III. Sonstige Tumore
IV. Metastasen extrathyreoidaler Tumore
V. Nicht klassifizierbare Struma maligna

In der Reihenfolge der Klassifikation nimmt die Bösartigkeit zu und die gute Prognose ab. Unter den differenzierten epithelialen Geschwülsten weisen die papillären Tumore gegenüber den follikulären die bessere Prognose auf (37, 43)
HEDINGER (1975) zählt alle Tumore mit eindeutigen Papillen, selbst wenn ausgedehnte follikuläre Anteile vorhanden sind, zu den papillaren Tumoren. Typisch für dieses Malignom sind die Epithelveränderungen, die hellen "Milchglaskerne" und die sog. "Psammomkörper" (sandig). Sie betreffen meist jüngere Patienten, metastasieren vorwiegend

lymphogen intrathyreoidal und in die regionären Lymphknoten (14, 35)
Diese Karzinome und ihre Metastasen sind J^{131} speicherungsfähig und unterliegen der TSH-Stimulierung.(37)
Von allen Schilddrüsenmalignomen ist ihre Prognose wegen ihrer langsamen Fortschreitung am günstigsten. Laut Keminger und Franssila weist sie eine 5-Jahres-Oberlebensrate von 73-93% auf (13, 33)

Die zweite Gruppe der differenzierten Schilddrüsenkarzinome, die follikulären, metastasieren vorwiegend auf hämatogenem Wege und setzen deswegen früher Fernmetastasen, bevorzugt in Lunge und Skelett (Wirbel- oder Plattenknochen) (13, 16, 52)
Sie unterliegen auch einer hormonellen Regulation und zeigen Jodspeicherhähigkeit (37)
Ihre Prognose ist relativ gut,obwohl stark von der Ausbreitung des Tumors abhängig. Die 5-Jahres-Oberlebensrate, ohne Skelettmetastasen, liegt bei 79%, bei Tumorausbreitung nur 18%. (14)

Die undifferenzierten epithelialen Karzinome werden unterteilt in medulläre und anaplastische Karzinome, wobei das medulläre Karzinom die günstigere Prognose zeigt (4)
HAZARD und Mitarbeiter hatten das medulläre Karzinom erstmals vom anaplastischen abgegrenzt. Es entstammt den parafolikulären, calcitoninbildenden C-Zellen und kommt gehäuft mit Phaeochromozytom vor. Oft tritt diese Krankheit als Teil eines familiären endokrinen Syndroms auf. (18, 45)

Da dieses Karzinom sehr lange gut abgrenzbar bleibt und seine Metastasen relativ spät - dann meist in Lunge und Mediastinum - setzt, ist seine Prognose verhältnismäsig günstig.(18, 43)

Die undifferenzierten anaplastischen Karzinome (alle nicht faserbildenden also die kleinzelligen, spindelzelligen sowie riesenzellhaltigen Tumore) treten meist im 5.-7. Dezennium auf und sind sehr aggressiv durch rasches lokal invasives und infiltratives Wachstum mit früher Fernmetastasierung in Lunge und Knochen (3, 29, 30, 41).
Sie lassen funktionelle Gewebsaktivität vermissen und ihre Prognose ist fast immer infaust. Heinze gibt einer 50%-en Überlebenszeit von nur dreiviertel Jahren an (24)

Die nicht epithelialen Geschwülste sowie die sonstigen malignen Schilddrüsentumore zeigen anhand der Literatur ein den anaplastischen Karzinomen entsprechendes Verhalten. Ihre Prognose ist ebenso ungünstig(29)

Die Metastasen extrathyreoidaler Tumore der Schilddrüse stammen zu ca. 39% von Melanomen, zu 21% von Mammakarzinomen und 10-12% von den Bronchialkarzinomen ab (53)
Die starke Vaskularisation der Schilddrüse wirkt begünstigend für dieses Metastasierungsverhalten (41)

Unter dem Begriff "nicht klassifizierbare Tumore " werden Fälle, die sich in die obigen Gruppen nicht einordnen lassen - weil sie

histologisch unklar bleiben oder keine Untersuchung möglich waren) - zusammengefasst gemäß der WHO-Einteilung (20)

C. Übersicht zur Therapie der Schilddrüsenmalignome

Die Therapie der Struma maligna ist eine gemeinsame Aufgabe für Internisten, Endokrinologen, Chirurgen, Pathologen, Radiologen und Nuklearmediziner. Das operative Vorgehen ist auch heute noch nicht einheitlich verbindlich (2, 32).
An der chirurgischen Universität Düsseldorf wird seit 1968 überwiegend total thyreoidektomiert mit fakultativer Neck-dissection. Dies wird ohne Rücksicht auf die histologischen Struktur der Struma maligna durchgeführt und wird begründet durch die Überlegung, daß:

1. beide Schilddrüsenlappen eine Einheit bezüglich des vaskulären und lymphatischen Netzwerkes bilden und auch bei noch umschriebenem Primärtumor des einen Lappens bereits mikrofollikuläre Ausbreitungen im kontralateralen Lobus vorhanden sein können. Verschiedene Untersuchungen haben ergeben, daß bei 35-87% der Patienten karzinomatöses Gewebe im kontralateralen - makroskopisch gesund erscheinenden - Lappen gefunden wurde (28, 47, 50)

2. multifokale Tumorgenese postoperativ oft nachgewiesen werden konnte, auch wenn praeoperativ nur ein Solitärknoten klinisch diagnostiziert wurde. (31, 39, 42)

3. solange es noch aktiv speichernde Schilddrüsengewebe gibt, eventuell vorhandene Metastasen nicht genügend J^{131} aufnehmen können, was deren Diagnostik erschwert (16, 47)

4. gut differenzierte Karzinome mit der Zeit eine weitere Entdifferenzierung durchmachen können. (24, 36, 44,51)

5. in Einzelfällen selbst bei den infausten anaplastischen Karzinomen eine radikale Operation lebensverlängernd wirken kann. BOKELMANN hatte 1970 in einer Untersuchung festgestellt, daß in einem Fall eine Lebensverlängerung von 8 Jahren, in einem anderen sogar von 10 Jahren erzielt werden konnte (4).

6. eine deutlicher Rückgang der Rezidivhäufigkeit von 54 auf 10,6% erzielt wurde (WAHL und Mitarbeiter 1977) (56).

Folgende Therapiemaßnahmen entsprechen den Richtlinien der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (15. November 1975 in Freiburg)(36):

Die Entscheidung, ob postoperativ eine Radiojod-(interne) oder Röntgen-(externe) Strahlentherapie durchgeführt wird, hängt vom Differenzierungsgrad des Tumorgewebes und der damit verbundenen Jodspeicherungsfähigkeit ab. Die Jodaffinität nimmt von den differenzierten zu den entdifferenzierten Tumoren ab, während die Sensibilität gegen Röntgenstrahlen mit zunehmender Entdifferenzierung der Tumore steigt.

a. Die Radiojodtherapie der Schilddrüsenmalignome.

Sie bietet den bis heute einmaligen Vorteil einer selektiven Strahlenbehandlung unter weitgehender Schonung der benachbarten Gewebe.

Daraus folgt, daß damit höhere und wirksamere Strahlendosen verabreicht werden können als bei der externen Röntgentherapie. Diese Behandlungsmethode ist indiziert, wenn postoperativ noch jodspeicherndes Schilddrüsengewebe, speichernde regionäre Lymphknotenmetastasen bzw. Fernmetastasen vorhanden sind oder im weiteren Verlauf der Krankheit auftreten.(10)

Eine Radiojodtherapie kann nicht durchgeführt werden, wenn keine ausreichende Dosis zu erzielen ist, wie bei entdifferenzierten, nicht jodspeichernden primären oder metastasischen Tumoren, bei lokalen Komplikationen, die primär eine kurative oder palliative externe Strahlentherapie erfordern.

Ein zur Radiojodtherapie vorgesehener Patient darf postoperativ zunächst keine Schilddrüsenhormone und insbesondere keine jodhaltigen Medikamente oder Röntgenkontrastmittel erhalten. Innerhalb einer Woche post operationem wird ein Szintigramm durchgeführt mit ^{131}J. Abgesehen vom Nachweis eventuellen jodspeichernden Restgewebes bzw. Metastasen kann man hiermit auch eine exakte Berechnungsgrundlage für die Radiojodtherapie erhalten (Dosimetrie).

Zur Dosimetrie der Radiojodtherapie sind folgende Faktoren zu berücksichtigen, die die Strahlendosis (rd) bestimmen:

1. die Höhe der ^{131}J-Speicherung pro Gramm Gewebe,
2. die effektive Halbwertzeit des ^{131}J im zu bestrahlenden Gewebe:

Die Halbwertzeit wird mit einer Dosis bestimmt, die keinen

zytoletalen Effekt hat, die Therapiedosis jedoch die Thyreozyten während ihrer Verweildauer zerstört. Folglich ist mit einer Verkürzung der Halbwertzeit von ^{131}J zu rechnen.

Ziele der Radiojodtherapie sind:

a. lokale Therapie der Schilddrüse (Radioelimination).
Nach operativem Eingriff der Schilddrüse werden Tumorherde bzw.-reste zerstört. Selbst nicht-jodspeichernde, intrathyreoidale Mikrometastasen können mit Tumordosen eliminiert und extrathyreoidale Metastasen, die kaum Radiojod aufnehmen, einer weiteren ^{131}J-Therapie zugänglich gemacht werden.

b. die Behandlung von jodspeichernde Metastasen.

Nach Radioelimination der Schiddrüse kann die ^{131}J-Behandlung von Metastasen wie folgt stattfinden:

1. als fraktionierte Behandlung.
Im Abstand von 2 bis 4 Monaten werden 50 bis 200 mCi so lange verabreicht, bis kein jodspeicherndes Gewebe mehr nachweisbar ist. Dosen bis zu 150 mCi können bis zu maximal sechsmal im Jahr, solche von 200 mCi bis zu dreimal im Jahr gegeben werden.
Kontrollen des hämatopoetischen Systems sind vor jeder Einzeldosis notwendig. Eine Reduktion der Leukozytenzahl und relative lymphopenie kommen vor, sind aber vorübergehend.

2. Einzeit-Behandlung.

Eine einmalige Gabe von Radiojod wird angestrebt um alle radiojodspeichernde Gewebe zu eliminieren. Eine Herddosis von 4o ooo bis 1oo ooo rd wird als Berechnungsgrundlage für die erforderliche Aktivität anzusetzen sein.
Die Kontrolluntersuchungen erfolgen im ersten Jahr in Abständen von 2-4 Monaten, nach 2-3 Jahren Tumorfreiheit von 6-12 Monaten. Die Substitution mit Schilddrüsenhormonen muß bei Verwendung von Trijodthyronin mindestens eine Woche, bei Thyroxin oder einer Kombination Thyroxin/Trijodthyronin vor der Kontrolluntersuchung unterbrochen werden. Die hypophysäre TSH-Inkretion ist dann so hoch, daß eine zusätzliche TSH-Gabe nicht appliziert zu werden braucht.

b. Externe Hochvolttherapie.

Mit wenigen Ausnahmen sind Schilddrüsenmalignome relativ strahlenunempfindlich. Um eine ausreichende Wirkung zu erzielen, müssen hohe Strahlendosen, von etwa 6000 rad, verabreicht werden. Diese Behandlung wird in den meisten Fällen als postoperative Maßnahme mit dem Ziel einer kurativen Versorgung durchgeführt, da die primäre Therapie des Schilddrüsenmalignoms aus einem möglichst radikalen operativen Eingriff besteht. Nur bei inoperablen Krankheitsfällen kommt die externe Strahlentherapie als Primärtherapie in Betracht.
Nach den operativ und mit Radiojod behandelten differenziertenSchilddrüsenmalignomen ist die externe Strahlentherapie eine ergänzende Maßnahme gegen lokale Rezidive.

Die Nachbestrahlung wird empfohlen, wenn sich beim papillären Karzinom der Primärtumor extrathyreoidal ausgebreitet hatte.
Zur Behandlung von Fernmetastasen des follikulären Karzinoms kommt sie als Unterstützung der Radiojodtherapie in Betracht.
Bei nicht-jodspeichernden Fernmetastasen, vorwiegend im Skelett, stellt sie die einzige Maßnahme mit Aussicht auf Erfolg dar.
Postoperativ sollte nicht länger als 6 Monate mit dem Beginn einer Radiojodbehandlung oder der externen Bestrahlung gewartet werden. Zusätzlich müssen Schilddrüsenhormone verabreicht werden.
Bei Lymphknotenbefall des medullären Karzinoms wird, trotz der geringen Strahlensensibilität dieser Krankheit, postoperativ auch die Hochvolttherapie eingesetzt.
Als eine der möglichen palliativen Behandlungsmaßnahmen bei den anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen kommt sie in Betracht. Sollte allerdings eine Herddosis von 2000 bis 3000 rad keine Rückbildungstendenz erkennen, ist es besser, diese Therapie zu unterbrechen, um die zytostatische Behandlung durch Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und durch Zeitverlust nicht zu stören.

c. Medikamentöse Therapie.

Man unterscheidet die beiden Formen:

1. Hormontherapie

Ziel dieser Therapie ist, das thyreotrope Hormon als

Mediator der Tumorentstehung und damit als pathogenetischen Faktor auszuschalten. Sie hat ihre besondere Bedeutung beim Schilddrüsenmalignom von Jugendlichen, da man mit Bestrahlungsmaßnahmen zurückhaltend ist. Die Hormonbehandlung sollte als Langzeitmedikation mit L-Thyroxin oder einem Kombinationspräparat erfolgen, nur kurzfristig im Rahmen einer Radiojodtherapie mit reinem Trijodthyronin. Die Dosierung sollte bis an die Grenze der Verträglichkeit erfolgen. Allerdings ist unklar, ob Schilddrüsenhormone über den Suppressionseffekt mit Hemmung der TSH-Inkretion hinaus noch eine direkte Wirkung auf Schilddrüsenmalignome ausüben.

2. Chemotherapie.

Die bisherigen Untersuchungen über den Einfluß von Zytostatika wie Bleomycin, Cyclophosphamid und verschiedenen Kombinationen auf Schilddrüsenkarzinome und deren Metastasen waren negativ verlaufen. Behandlungsmöglichkeiten haben sich neuerdings mit Adriamycin ergaben, ein 14-hydroxyliertes Derivat des Daunomycins. Etwa ein Drittel von differenzierten und auch undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen sprachen auf das Zytostatikum an, die mittlere Überlebenszeit war deutlich länger als bei der übrigen Gruppe.
Adriamycin wurde bisher stoßweise verabreicht, wobei die Gesamtdosis unter 550 mg lag. Marksuppression, gastrointestinale Beschwerden und eine kardiale Toxität wurde beobachtet, insbesondere dann, wenn die genannte Gesamtdosis überschritten wurde.(36)

d. Substitution mit synthetischen Schilddrüsenhormonen.

Postoperativ wurde nach Abschluß der ^{131}J-Therapie oder nach der Kontrollszintigraphie die Substitutionsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen begonnen. Sie muß lebenslänglich gewährleistet sein, um die euthyreote Stoffwechsellage aufrechtzuerhalten und die hypophysäre thyreotrope Stimulierung zu unterdrücken. Angestrebt werden Werte zwischen 10-14µg% (L-T4) und 150-160ng% (L-T3). Der TSH-Basalspiegel im Serum sollte deutlich unterhalb der oberen Norm liegen (26, 27).

Die beiden Schilddrüsenhormone Thyroxin (L-T4) und Trijodthyronin (L-T3) haben biologisch eine qualitativ gleichartige Wirkung auf den Zellstoffwechsel. In der Schilddrüse überwiegt die T4- Synthese. Trijodthyronin wird sowohl in der Schilddrüse als auch in der Peripherie durch Dejodierung von T4 synthetisiert..

In 1974 konnte CHOPRA nachweisen, daß die Dejodierung von T4 in der Peripherie zwei unterschiedliche Trijodthyronine entstehen läßt: neben L-T3 auch ein sogenanntes "drittes" Schilddrüsenhormon, das Reverse- Trijodthyronin (L-rT3). Reverse-T3 entsteht, wenn die enzymatische Dejodierung des L-T4 am Tyrosinring, d.h. dem Benzolring mit der Alaninkette erfolgt. Es hat eine geringe hormonelle Wirksamkeit im Vergleich zu den beiden anderen Schilddrüsenhormonen, und seine biologische Bedeutung ist noch nicht bekannt. (5)

Für die Substitution der fehlenden Inkretion der natürlichen Schilddrüsenhormone steht sowohl synthetisches L-T4 als auch synthetisches L-T3 zur Verfügung. Die Therapie erfolgt in der Regel als Monotherapie ausschließlich mit synthetischen L-T4-Präparaten oder als Kombinationstherapie mit synthetischem L-T4 und synthetischem L-T3 im Verhältnis von 5:1.

In der Annahme, daß der Organismus die Konversionsrate des Thyroxins zum wirksameren Trijodthyronin in der Peripherie dem Bedarf angepaßt steuert, begründet man die Substitutionsbehandlung mit ausschließlich synthetischem L-T4.
Diese Konversion wird allerdings von endogenen und exogenen Faktoren beeinflußt. Unter bestimmten Bedingungen wie Stress, einer schweren Operation sowie Erkrankungen mit katabolem Stoffwechsel wird ein höherer Anteil an L-rT3 im Serum gefunden als bei gesunden Probanden. Es ist möglich, daß die Beobachtung eines Anstiegs des L-rT3-Serumspiegels nach totaler Thyreoidektomie vor einer Beeinflussung durch Verabreichung synthetischer Schilddrüsenhormonen in diesem Zusammenhang zu deuten ist, daß die Dejodierung von L-T4 am Tyrosinring energiesparend weniger L-T3 entstehen läßt. (5, 25, 54).

Aus einer Studie aus der Schilddrüsenambulanz der 2. Medizinischen Klinik der Universität Düsseldorf geht hervor, daß die tägliche Dosis des synthetischen

Schilddrüsenhormonpräparate zur Errechung einer euthyreoten Stoffwechsellage deutlich höher ist als bei Patienten mit einer Hypothyreose oder blanden Struma. Die individuell optimale Wahl der Substitutionsbehandlung und die Tagesdosis der synthetischen Schilddrüsenhormonpräparate bei Patienten nach totaler Thyreoidektomie könnte von der Aktivität und Angriffspunkt der T4-Dejodasen abhängen.
Aus dieser Untersuchung geht auch hervor, daß eine Substitutionsbehandlung mit einem Kombinationspräparat aus synthetischem L-T4 und synthetischem L-T3 im Verhältnis von 5:1 mit einer geringeren Tagesdosis an Gesamtschilddrüsenhormonen erfolgen kann als bei einer Monotherapie ausschließlich mit synthetischem L-T4, weil hier anteilmäßig mehr L-T4 zu L-T3 als zu dem hormonell wenig wirksamen L-rT3 konvertiert wird.(25)

D. Fragestellung der Arbeit

Die Arbeit soll zu folgenden Fragen Stellung nehmen:

1. Welche Prognose kommt einem Patienten zu, der an einem Schilddrüsenmalignom operiert wurde, in Abhängigkeit

a. zur Radikalität der Thyreoidektomie

b. zur Histologie des Malignoms?

2. Welche Rolle kommt einer Schilddrüsenambulanz bei der postoperativen Nachsorge zu, besonders bezüglich der Oberwachung der medikamentösen Therapie mit Schilddrüsenhormonpräparaten?

3. Welche Empfehlungen ergeben sich bezüglich der Frühdiagnose, Radikaloperation und postoperativer Nachsorge?

E. Methodik der Arbeit

Gesichtet wurden die Krankenblätter der Schilddrüsenambulanz der Med. Univ. Klinik und Poliklinik der Jahre 1967 bis 1977. In dieser Zeit waren 98 Patienten (77 Frauen und 21 Männer) in regelmäßiger Kontrolle nach einer Operation wegen eines Schilddrüsenmalignoms. Viele andere Patienten konnten nicht berücksichtigt werden, da sie zwar in der hiesigen chirurgischen Universitätsklinik wegen eines Schilddrüsenmalignoms operiert wurden, die Nachsorge aber anderweitig erfolgte bzw die vorgeschlagenen postoperativen Kontrolltermine nicht wargenommen wurden.

Die in dieser Arbeit berücksichtigten Patienten wurden mindestens bis zu einem Jahr postoperativ beobachtet. Diese Betreuung folgt einem einheitlichem Schema:

1. Allgemeine Daten.

Bei der ersten Untersuchung wurde eine allgemeine und eine spezielle Anamnese erhoben. Es wurden Fragen nach eventueller familiärer Belastung mit Schilddrüsenerkrankungen, Temperaturempfindlichkeit, Körpergewichtsschwankungen, gastrointestinale Beschwerden, Regelanamnese, Beschaffenheit von Haut und Haar, allgemeiner Stimmungslage, Herz- oder Kreislaufbeschwerden und schwerwiegenden Krankheiten gestellt. Augensymptome und Veränderungen im Halsbereich, Atemnot, Engegefühl und Schluckbeschwerden wurden ebenfalls registriert.

Durch die anschließende Inspektion und Palpation wurde die Konsistenz, Lage, Größe und Verschieblichkeit der Schilddrüse bestimmt. Außerdem wurde geklärt, ob eine Halsvenenstauung, ein Stridor, eine Heiserkeit und Lymphknotenschwellungen im Bereich des Musculus sternocleidomastoideus vorliegen. Blutdruck und Puls wurden gemessen, die Hautbeschaffenheit und Tremor geprüft. Routinemäßig wurden die Bestimmung des Gesamtthyroxins und Gesamtjodthyronins im Serum durchgeführt sowie die Überprüfung des Blutbildes mit Differentialblutbild, der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, der Elektrophorese, der alkalischen Phosphatase und der Transaminasen (GOT, GPT und Gamma-PT).

2. Szintigraphie der Schilddrüse.

Um den bei Inspektion und Palpation auffälligen Befund näher differenzieren zu können, wurde stets eine Szintigraphie mit Radiojod (J^{131}) durchgeführt; diese Szintigraphie erlaubte den Nachweis von "kalten", "warmen" oder "heißen" Knoten bzw. Bezirken. Bei schilddrüsenfernen lokalisierten Beschwerden wurde röntgenologisch nach möglichen Metastasen gefahndet.

3. Aspirationspunktion.

Bei dem szintigraphischen Befund "Kalter Knoten" wurde stets eine Aspirationspunktion durchgeführt. Das aspirierte Material wurde nach Pappenheim gefärbt und zytologisch gemäß Papanicolaou ausgewertet, wobei sich folgende 5 Schweregrade ergaben (HEDINGER 1977):1. normale Thyreozyten, 2. gutartige regressive Veränderungen, 3. stark atypische Zellen mit Verdacht auf Malignität, 4. wahrscheinlich maligne Zellen, 5. nach dem zytologischen Befund sicher maligne Zellen.

Wenn bei ihnen ein begründeter Malignomverdacht vorlag, wurden die Patienten über die Notwendigkeit einer schnellen Operation informiert.
Die Therapie bietet folgende Möglichkeiten:

1. Radikale Operation.
Die wichtigste therapeutische Massnahme ist eine totale Thyreoidektomie. (17, 26)
Intra operationem wurde durch ein Schnellschnittpräparat die Malignität und der histologische Karzinomtyp geklärt. Das Ergebnis dieser Untersuchung bestimmt die Operationstaktik.

2. Radiojodbestrahlung.
Innerhalb einer Woche post operationem wurde wieder eine Szintigramm durchgeführt, um mögliches noch vorhandenen Schilddrüsengewebe bzw. jetzt erst sichtbare Metastasen nachzuweisen. Bei radiojodspeichernden Bezirken wurde eine Dosis zwischen 30-200 mCi appliziert. (17, 36)

3. Externe Hochvolttherapie.
Bei undifferenzierten bzw inoperablen diffenzierten Karzinomen erfolgte eine externe Röntgentherapie. Differenzierte Schilddrüsenmalignome sind relativ strahlenunempfindlich; deswegen müssen hohe Herddosen von ca. 6000 rd. appliziert werden um eine ausreichende Wirkung zu erreichen. (36)

4. Kombinationstherapie mit Radiojod- und externe Röntgenbestrahlung.
In einigen Fällen konnte eine Kombination von Radiojod- und externer Röntgenbestrahlung notwendig sein. Sie wurde bei inoperablen lokalen Metastasen bzw. Tumorresten angewendet. (46, 49)

5. Hormonsubstitution.
Postoperativ wurde frühestmöglich die Substitutionsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen angewandt. Diese musste so hoch dosiert sein, daß eine euthyrote Stoffwechsellage erreicht und damit eine Hypothyreose und eine TSH-Freisetzung durch die Hypophyse vermieden wurde. Orientiert wurde durch den TRH-Test, die Bestimmung des Gesamt-Thyroxins und des Gesamt-Trijodthyronins.. Angestrebt wurden Werte zwischen 10-14 µg% (T4) und 150-160 ng% (T3). Der TSH-Basalspiegel im Serum sollte deutlich unterhalb der oberen Norm liegen..
(4, 6, 26, 33)

6. Kontrolluntersuchungen.
Am Anfang in vierteljährlichen, später in halbjährlichen Abständen wurden die Patienten kontrolliert.
T4 und T3 im Blut, BSG, Blutbild, alkalische Phosphatase, Transaminasen und Elektrophorese wurden überprüft. Untersucht wurden ferner die klinische Symptomatik mit Schmerzen im Halsbereich oder Skelett, Unwohlsein, Gewichtsverlust, Verdauung, Leistungsschwäche und zervikale Lymphknoten.

In halbjährlichen Abständen wurden die Patienten auch einer szintigraphischen Kontrolle unterzogen. Dies konnte man unter Umständen ohne Unterbrechung der Substitutionstherapie erreichen durch Stimulation mit TSH und hohen Radiojoddosis (1mCi). Bei dieser Kontrolluntersuchung konnte man eventuelle Restschilddrüsengewebe bzw. Metastasen diagnostizieren (26)
Wenn radiojodspeichernde Metastasen gefunden wurden, erfolgte eine stationäre Aufnahme zur erneuten J^{131} Behandlung. Bei nichtspeichernden Metastasen wurden eine externe Röntgenbestrahlung veranlasst.

F. Ergebnisse

Bei Berücksichtigung des gesamten Patientengutes von 98 Patienten, zeigt sich deutlich das überwiegen der weiblichen Patienten in einem Verhältnis von 3,7:1. Bei den differenzierten Karzinome ergab sich ein Geschlechtsverhältnis weiblich zu männlich von 4:1; bei den papillären Schilddrüsenkarzinome 2,9:1 und bei den follikulären 4,6:1. In der Gruppe der an einem gemischt papillär-follikulären Karzinom Erkrankten befanden sich nur Frauen.

Beim undifferzierten Karzinom lag die Relation von weiblich zu männlich bei 4,5:1. An einem medullären Karzinom erkrankten bei den hier untersuchten Patienten wieder nur Frauen. Das Verhältnis lag beim anaplastischen bei 3:1 und schliesslich bei den unklassifizierbaren Tumoren bei 2:1. (Abb. 1 und 2)

Abb. 1: AUFGLIEDERUNG DER DIFFERENZIERTEN SCHILDDRÜSENKARZINOME MIT BERÜCKSICHTIGUNG DES GESCHLECHTES (n=98) IN %

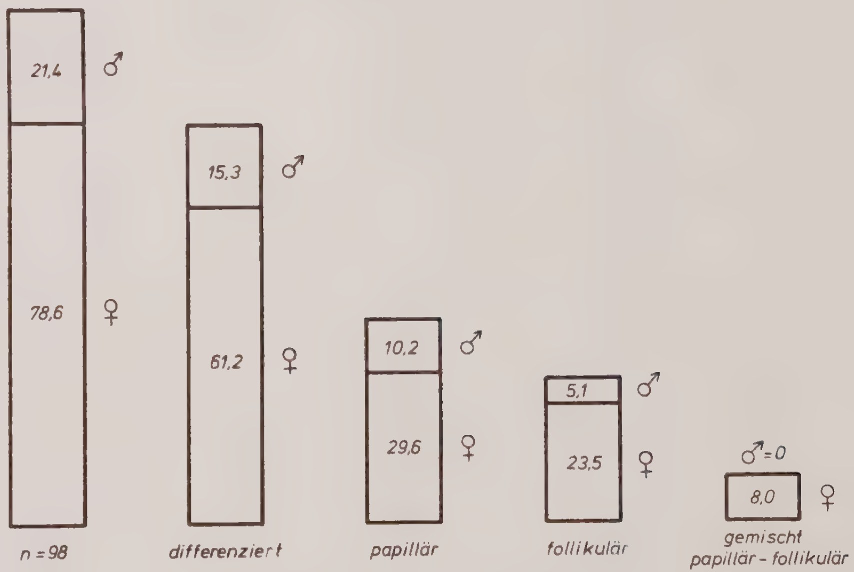
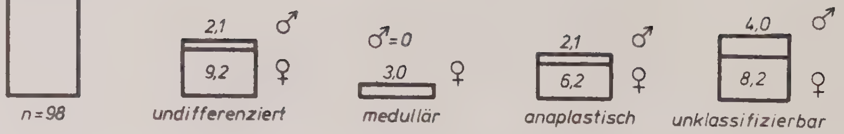


Abb. 2: AUFGLIEDERUNG DER UNDIFFERENZIERTEN UND UNKLASSIFIZIERBAREN SCHILDDRÜSENKARZINOME MIT BERÜCKSICHTIBUNG DES GESCHLECHTES (n=98) IN %



Bei den 98 Patienten dieser Untersuchung liessen sich folgende Karzinomgruppen aufgliedern:

75 Patienten erkrankten an einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom (76,5%), davon hatten 39 (39,8%) Patienten ein papilläres, 28 (28,5%) Patienten ein follikuläres und 8 (8,2%) Patienten ein gemischt Papillär-follikuläres Schilddrüsenkarzinom.

An einem undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom erkrankten 11 (11,3%) Patienten: 3 (3,1%) Patienten an einem medullären und 8 (8,2%) Patienten an einem anaplastischen Karzinom.

Schliesslich wurden bei 12 (12,1%) Patienten ein unklassifizierbares Malignom diagnostiziert.

(Abb. 3 und 4)

Abb. 3: HISTOLOGISCHE EINTEILUNG DER STRUMA MALIGNA IN % (n=98)
DIFFERENZIERTE SCHILDDRÜSENKARZINOME

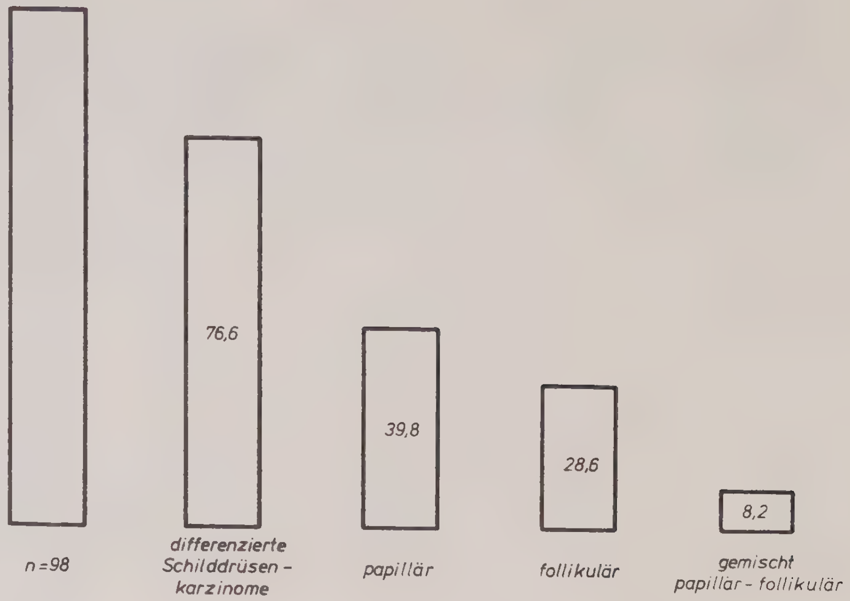
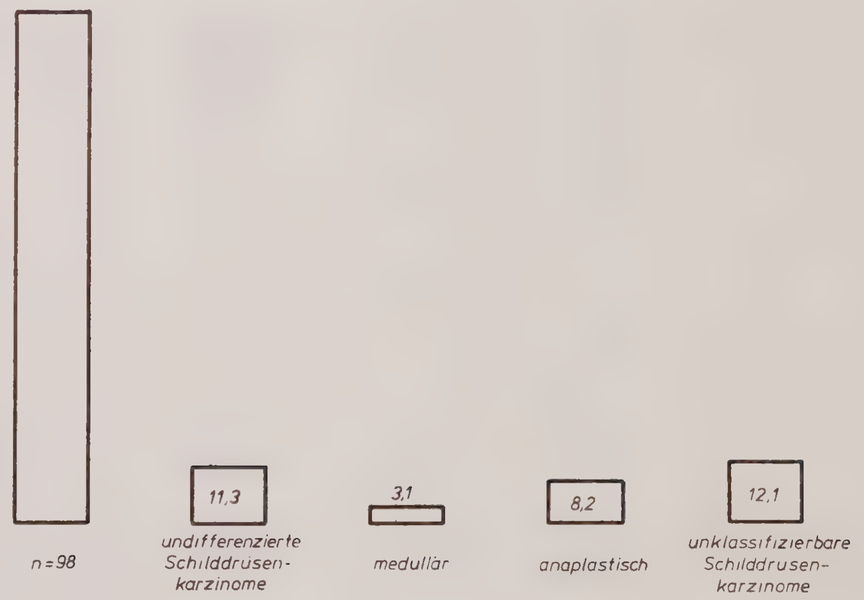


Abb. 4: HISTOLOGISCHE EINTEILUNG DER STRUMA MALIGNA IN % (n=98)
UNDIFFERENZIERTE UND UNKLASSIFIZIERBARE SCHILDDRÜSENKARZINOME



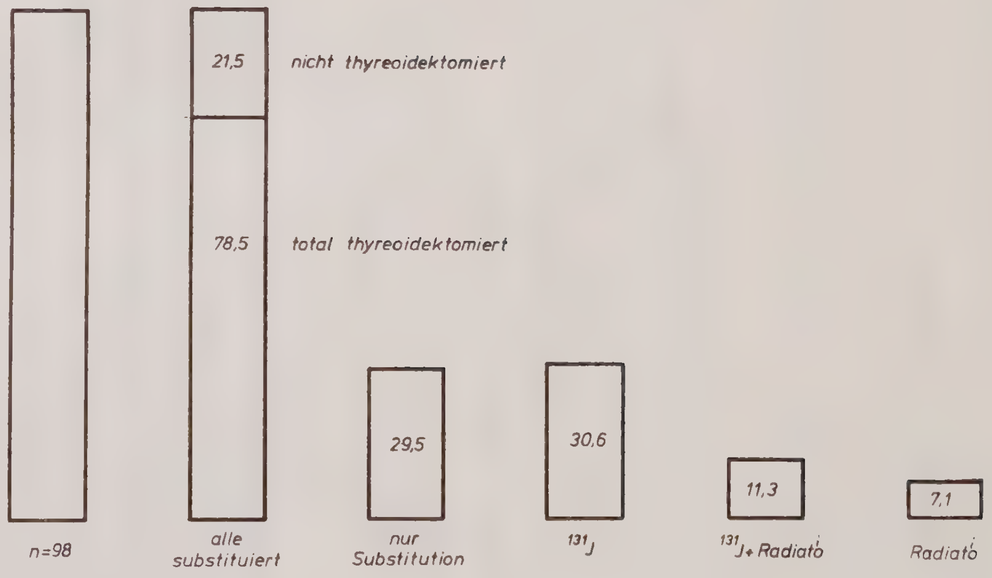
Therapie.

Von den 98 Patienten wurden 77 (78,5%) total thyreoidektomiert. Selbstverständlich wurden alle diese Patienten nach der Operation mit Schilddrüsenhormonen weiterbehandelt.
Bei 29 (29,5%) der Patienten zeigte das postoperative Szintigram kein Restschilddrüsengewebe bzw. Metastasen auf, so daß ihre Therapie nur aus einer möglichst optimal dosierten Schilddrüsenhormonsubstitution bestand.
30 (30,6%) Patienten wurden noch zusätzlich mit J^{131} , 7 (7,1%) Patienten mit externen Röntgenstrahlen und 11 (11,3%) Patienten mit einer Kombination von J^{131} und externen Röntgenstrahlen behandelt.(Abb. 5)
Von dieser Patientengruppe, insgesamt 48 Personen, wurden bei 13 Fällen schon beim chirurgischen Eingriff Metastasen festgestellt, die sich in folgenden histologischen Typen gliedern läßt:

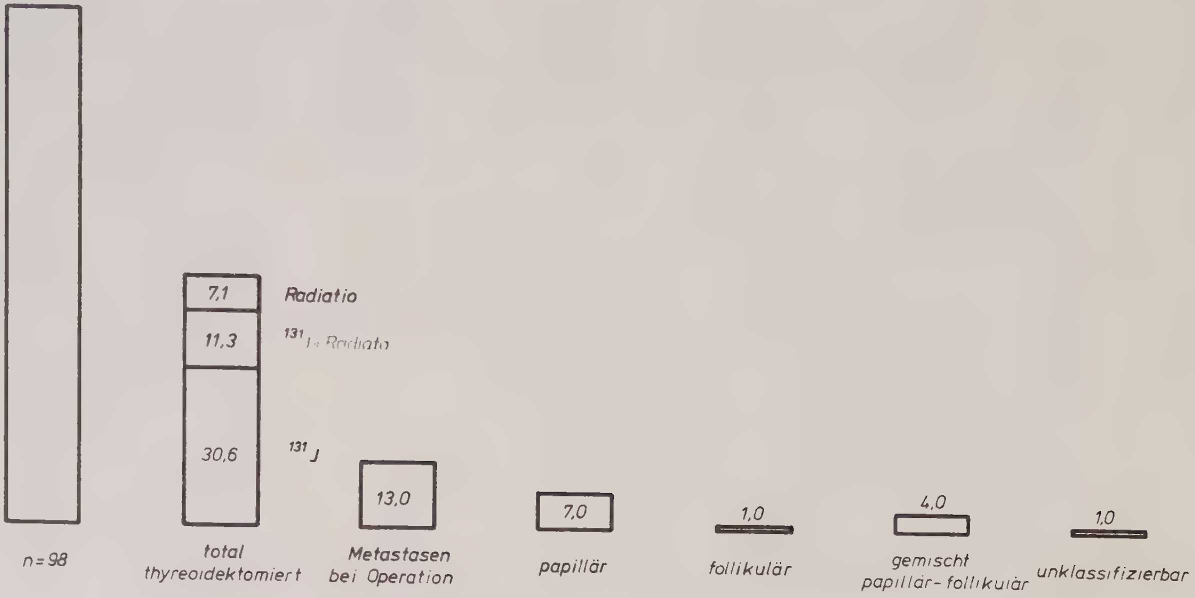
- papillär 7 (7,1%)
- follikulär 1 (1,0%)
- gemischt papillär-follikulär 4 (4%)
- unklassifizierbar 1 (1%). (Abb.6)

Die restlichen 21 Patienten wurden nicht total thyreoidektomiert(21,5%). Während für 10 (10,2%) von ihnen eine reine Hormonsubstitution reichte, mussten 8 (8,2%) zusätzlich mit J^{131} und 3 (3,0%) mit einer Kombination von J^{131} und externe Röntgenbestrahlung behandelt werden. (Abb. 7)
Bei 5 (5,1%) Patienten waren bei der Operation schon Metastasen vorhanden.

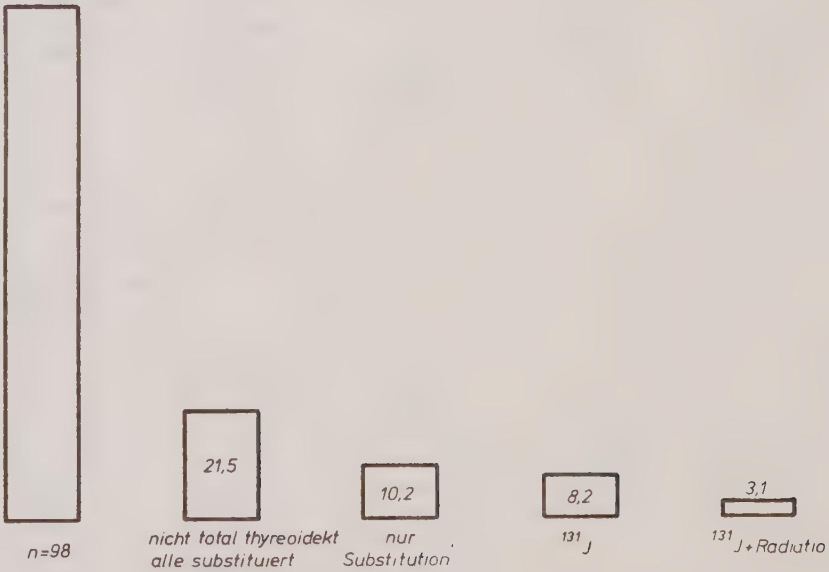
Abb. 5: PRIMÄRTHERAPIE BEI STRUMA MALIGNA IN% (n=98)



<u>Abb. 6:</u> HISTOLOGISCHE AUFGLIEDERUNG VON TOTALTHYREOIDEKTOMIERTEN PATIENTEN MIT PRIMÄRMETASTASEN IN % (n=98).



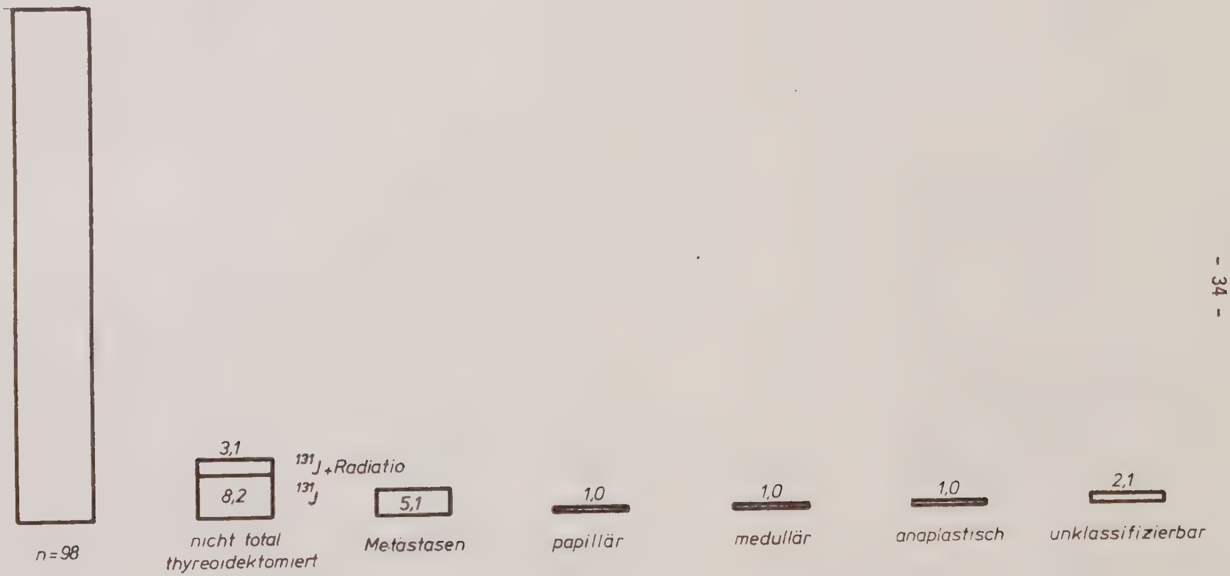
bb. 7: PRIMÄRTHERAPIE BEI NICHT TOTAL-THYREOIDEKTOMIERTEN SCHILDDRÜSENKARZINOMPATIENTEN IN % (n=98).



Ihre histologische Klassifikation lautet:

- papillär 1 (1%)
- medullär 1 (1%)
- anaplastisch 1 (1%)
- unklassifizierbar 2 (2,1%). (Abb. 8)

b.8: HISTOLOGISCHE AUFGLIEDERUNG VON NICHT-TOTALTHYREOIDEKTOMIERTEN SCHILDDRÜSENKARZINOMPATIENTEN MIT PRIMÄRMETASTASEN IN % (n=98).



Kontrolle nach bzw. bei der Primärtherapie.

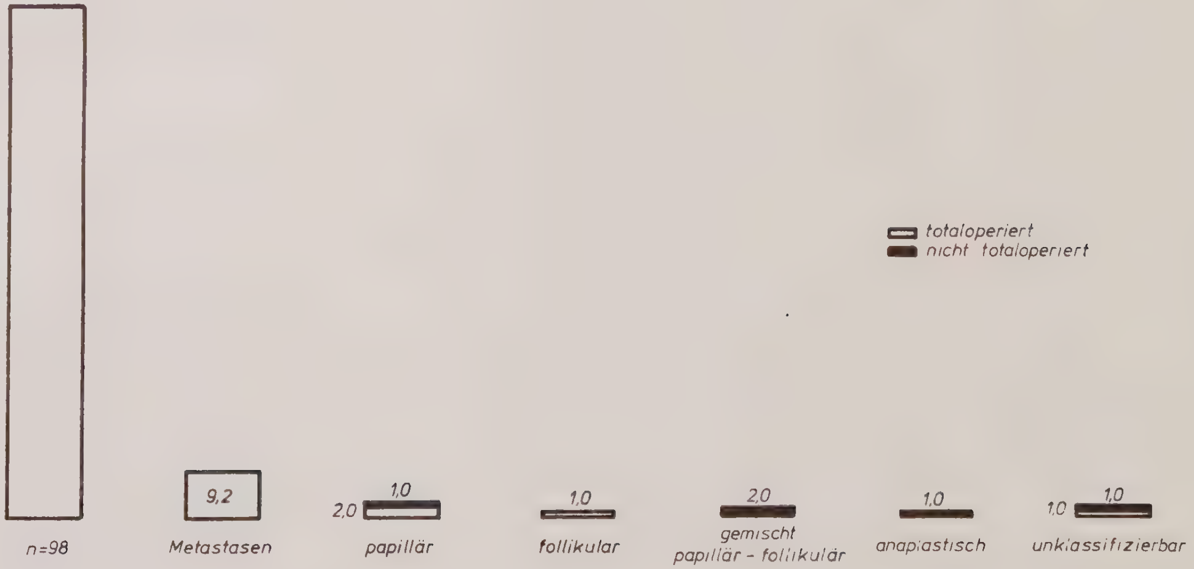
Als Bezugsdatum dieser Untersuchung wurde 1 Jahr post operationem festgelegt.

Bei 9 (9,2%) Patienten wurden Metastasen diagnostiziert. Histologisch und operationstaktisch liessen sie sich wie folgt klassifizieren:

- papillär: 3 Fälle, 2 total- und 1 nicht totaloperiert
- follikulär: 1 Fall, totaloperiert
- gemischt papillär-follikulär: 2 Fälle,beide totaloperiert
- anaplastisch: 1 Fall, nicht totaloperiert
- unklassifizierbar: 2 Fälle, je 1 total- bzw. nicht totaloperiert.

Allerdings muß darauf hingewiesen werden, daß hier bei allen 3 papillären Karzinomen schon bei der Operation (1 Jahr zuvor) Metastasen festgestellt wurden. Bei den gemischten papillär-follikulären Karzinomen traf dies in einem Fall zu. (Abb. 9)

bb.9: AUFGLIEDERUNG DER METASTASENHÄUFIGKEIT IN BEZUG AUF HISTOLOGIE UND OPERATIONSTAKTIK BEI DER KONTROLLE 1 JAHR POST OPERATIONEM IN % (n=98).

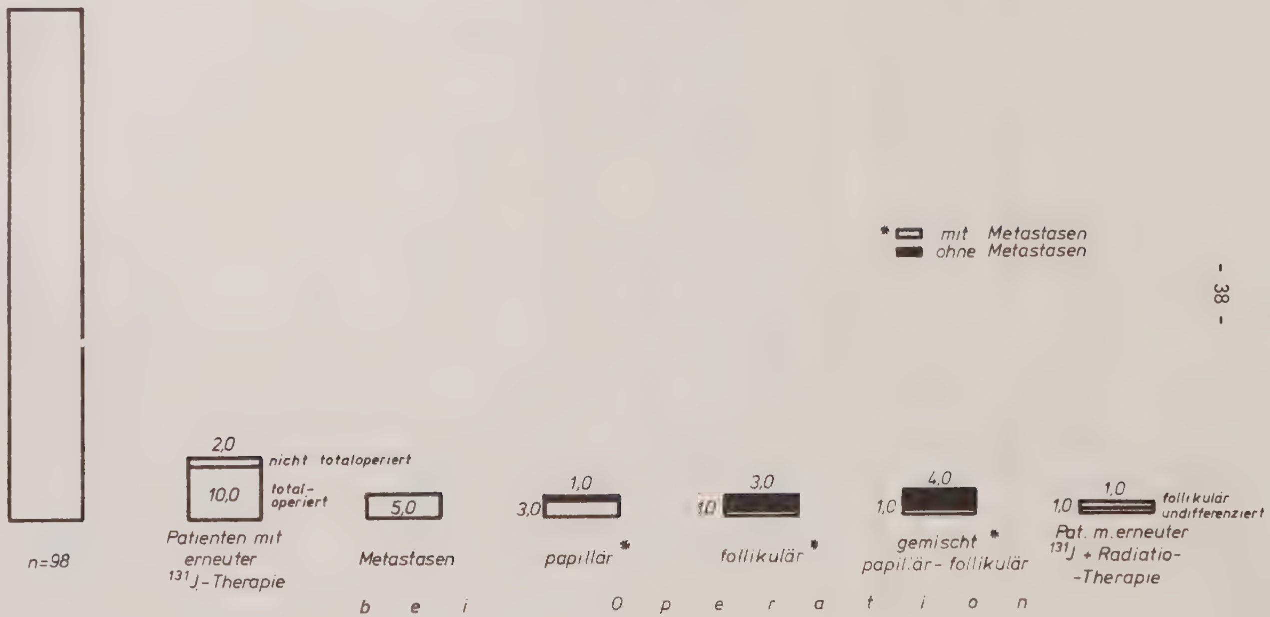


12 Patienten mussten sich Wiederholungen der J^{131} Behandlungen unterziehen, bei einer Patientin bis 12 mal, und 2 Patienten wurden erneut mit kombinierter J^{131} und externer Röntgenbestrahlung therapiert. 10 von diesen Patienten waren totaloperiert, 5 von ihnen hatten beim chirurgischen Eingriff schon Metastasen. Beide Patienten, die nicht totaloperiert wurden , hatten ebenfalls Tochtergeschwülste gehabt.

Die histologische Einteilung dieser Patienten, die

- erneut mit J^{131} behandelt wurden:
  - papillär: 4, davon 3 schon metastasiert bei der Operation
  - follikulär: 3, davon 1 schon metastasiert bei der Operation
  - gemischt papillär-follikulär: 5, davon schon 1 metastasiert bei der Operation
- erneut mit einer kombinierten J^{131} und externer Bestrahlung behandelt wurden:
  - follikulär: 1,
  - undifferenziert 1. (Abb. 10)

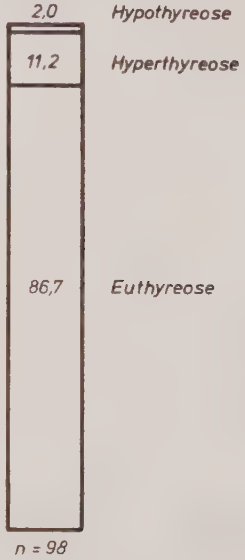
.10: AUFGLIEDERUNG DER PATIENTEN MIT UND OHNE PRIMÄRMETASTASEN, DIE POSTOPERATIV NACHBEHANDELT WURDEN IN % (n=98) IN BEZUG AUF DIE HISTOLOGIE UND OPERATIONSTAKTIK:



Die Substitution mit Schilddrüsenhormonen wurde nach Abschluß der ^{131}J-Therapie oder nach der Kontroll-szintigraphie begonnen. Diese wurde derart hoch dosiert, um eine euthyreote Stoffwechsellage zu erreichen. Es soll damit eine postoperative Hypothyreose und eine TSH-Freisetzung durch die Hypophyse vermieden werden. Angestrebt wurden Werte zwischen 10-14µg% (T4) und 150-160 ng% (T3). Der TSH-Basalspiegel im Serum sollte deutlich unterhalb der oberen Norm liegen. (26).

Bei unseren untersuchten Patienten wurde unmittelbar nach der Operation, d.h. 8 Tage post operationem, bei 15 Patienten ein hypothyreote Stoffwechsellage gemessen. Nach 3 Monaten waren es noch 5 Patienten und nach 6 Monaten wiesen 4 Patienten eine deutchliche Hypothyreose auf. Nach einem Jahr hatten 85 (86,7%) eine euthyreote, 11 (11,2%) eine erwünschte geringe hyperthyreote und nur nor 2 Patienten eine hypothyreote Stoffwechsellage.(Abb.11)

Abb.11. STOFFWECHSELLAGE BEI KONTROLLE 1 JAHR POST OPERATIONEM IN %



Bei Unterteilung der Patienten in folgende Altersgruppen

I = bis 19	III = 30-39	V = 50-59
II = 20-29	IV = 40-49	VI = 60 und darüber

lagen die Relationen zwischen den weiblichen und männlichen Patienten wie folgt:

Gruppe I	= 4,0:0	(insgesamt 4	Patienten)
" II	= 2,3:1	(" 20	")
" III	= 4,0:1	(" 20	")
" IV	= 5,0:1	(" 24	")
" V	= 5,3:1	(" 19	")
" VI	= 0,9:1	(" 15	").

In der Gruppe I erkrankten laut dieser Untersuchung nur Frauen, jeweils eine Patientin an einem papillären und einem medullären Karzinom. 2 Patientinnen hatten ein unklassifizierbares Malignom.

In der Gruppe II war das Verhältnis bei den papillären Erkrankungen zwischen den weiblichen und männlichen Patienten 6:1, bei den follikulären erkrankten nur Frauen (4 Fälle) wie gleichfalls bei den gemischt papillär-follikulären (2 Fälle), während es bei den Unklassifizierbaren Tumoren erstaunlicherweise bei 2:3 lag.

In der III. Gruppe lag die Relation bei den papillären Karzinomen 2,5:1, bei den follikulären und bei den papillär-follikulären Mischformen waren nur Frauen betroffen und zwar mit 4 bzw. 2 Fällen.

Bei Gruppe IV verhielten sich die weiblichen zu männlichen Erkrankten bei den papillären Karzinomen 2:1, bei den follikulären sogar 8:1.
Bei den gemischt papillär-follikulären, undifferenzierten

und unklassifizierbaren waren wieder nur Frauen betroffen (je 2 Fälle).

Erst in der Gruppe VI kehrt sich das Verhältnis, außer bei den beiden papillären, jeweils 1 gemischt papillär-follikulärer und 1 medullärer Fall wo auch nur Frauen betroffen waren, um, und zwar bei den follikulären 1:3, bei den undifferenzierten 1:2. Bei den unklassifizierbaren Tumoren erkrankte nur 1 Mann. (Abb. 12, 13 und 14)

Abb.12: RELATIONEN ZWISCHEN WEIBLICHEN UND MÄNNLICHEN PATIENTEN, DIE AN PAPILLÄREN SCHILDDRÜSEN-KARZINOMEN ERKRANKTEN UND IHREM ALTER BEI KRANKHEITSBEGINN BZW. -ERKENNUNG.

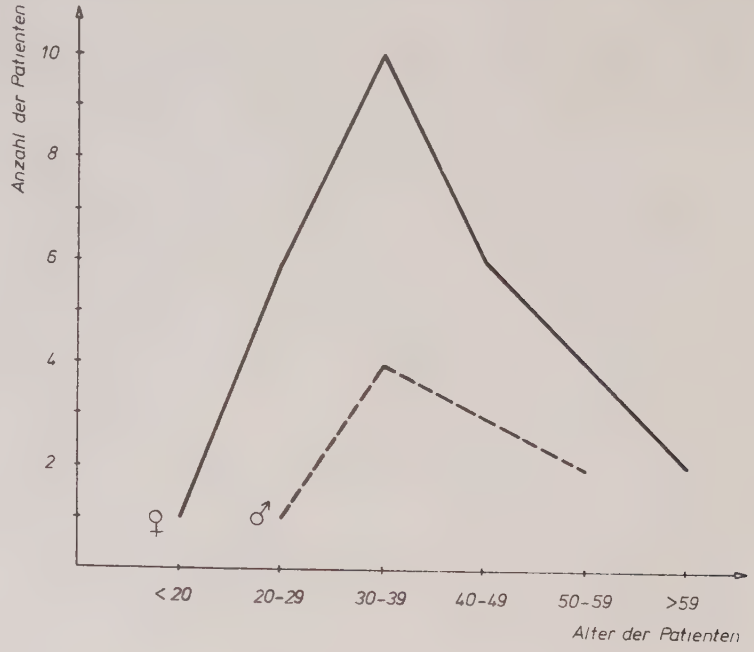


Abb.13: RELATIONEN ZWISCHEN WEIBLICHEN UND MÄNNLICHEN PATIENTEN, DIE AN FOLLILULÄREN SCHILDDRÜSEN KARZINOMEN ERKRANKTEN UND IHREM ALTER BEI KRANKHEITSBEGINN- BZW. -ERKENNUNG:

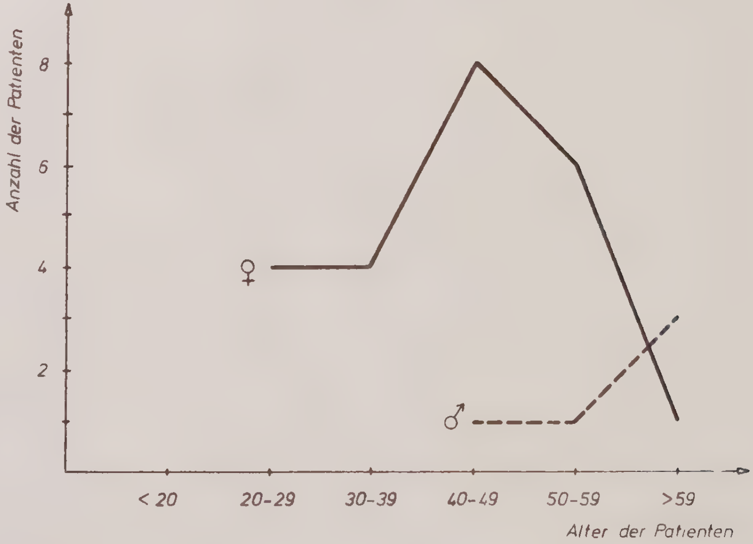
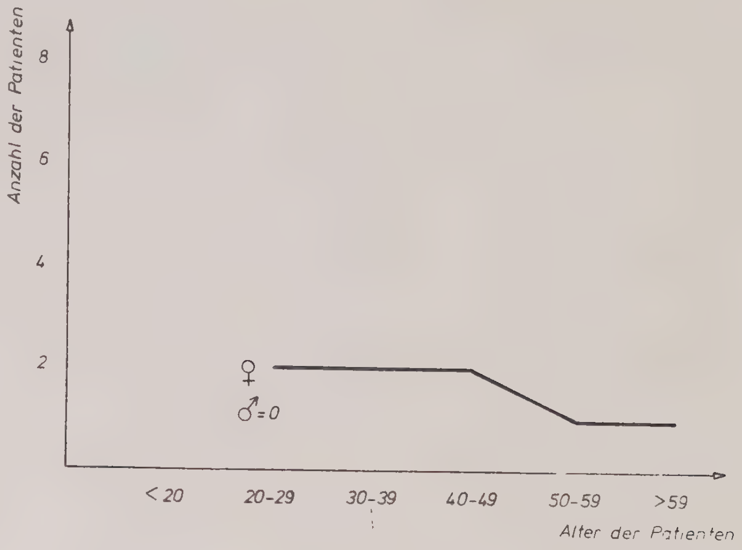


Abb.14: RELATIONEN ZWISCHEN WEIBLICHEN UND MÄNNLICHEN PATIENTEN, DIE AN GEMISCHT PAPILLÄR-FOLLIKULÄREN SCHILDDRÜSENKARZINOMEN ERKRANKTEN, UND IHREM ALTER BEI KRANKHEITSBEGINN BZW. -ERKENNUNG.



G. Diskussion

Die hier diskutierten 98 Fälle ergeben bei Prozentsätzen von 3% der Grundgesamtheit wohl übertragbare Ergebnisse. Es muß jedoch davon ausgegangen werden, daß bei niedrigeren Prozentsätzen die Verläßlichkeit der statistischen Ergebnisse kritisch zu sehen ist. Dies ist sicherlich die Folge unseres zu geringen Patientengutes, das die Prozentzahl vielleicht in einer Fehlerspanne belastet.

Zunächst konnte festgestellt werden, daß die Geschlechtsverteilung bei 77:21 ein deutliches Oberwiegen der weiblichen Erkrankten ergab. DeGroot gibt die Frequenz sogar mit viermal häufiger an (7).

Aus der Altersverteilung ließen sich zwei Dinge erkennen: bei den jüngeren Jahrgänge überwiegen papilläre Karzinome. Bei höherem Alter dominieren undifferenzierte Formen, gibt es differenzierte Karzinome, herrschen follikuläre Malignome vor. (56)
Auch HEINZE konnte in seinem Patientenkollektiv feststellen, daß differenzierte Karzinome der Schilddrüse häufiger bei Frauen und jüngeren Patienten, die undifferenzierten Formen mehr bei Männern und im höheren Alter auftreten(23).

Das Ergebnis der histologischen Klassifizierung ergab, daß die differenzierten Karzinome mit 75,5% den größten Teil der Malignome darstellt, davon 39,8% papillär, 28,6% follikulär und 8,2% gemischt papillär-follikulär, gefolgt

von den unklassifizierbaren Karzinomen mit 12,1% und den undifferenzierten Karzinomen mit 11,3%.
Bei den differenzierten Karzinomen stimmt das Ergebnis dieser Untersuchung mit der histologischen Häufigkeitseinteilung von BAY und BOKELMANN fast überein (2, 4).

Von den 77 total thyreoidektomierten Patienten wurden 1 Jahr nach der Operation bei 6 Patienten, die vorher noch keine Metastasen hatten, Tochtergeschwülste gefunden.
Es entspricht bei n 0=77 also 7,8%, während von den 21 nicht total operierten Patienten bei 3 von ihnen sich die Krankheit weiter ausgebreitet hatte. (14,3% bei n = 21).
Es ergibt sich ein Verhältnis von fast 1:2. Daraus kann man schließen, daß die Teiloperierten praktisch einem doppelten Risiko der Metastasierung ausgesetzt sind.
Durch eine totale Thyreoidektomie läßt sich die Rezidivhäufigkeit senken, selbst oder gerade bei den differenzierten Malignomen.

Bei den papillären Karzinomen kann es trotz des statistischen günstigen Prognose nicht unberücksichtigt bleiben, daß ein letaler Ausgang häufig auf ein lokales Rezidiv zurückzuführen ist (24, 55).

Im Gegensatz zum thyreoidalen Rezidiv kann das regionäre Lymphknotenrezidiv chirurgisch meistens erfolgreich behandelt werden (42).
Wesentliche weitere prognostische Faktoren sind beim papillären Typ das Alter, die Tumorgröße und die Beziehung des Tumors zur Schilddrüsenkapsel, unabhängig vom Lymphknotenbefall. Die Letalität betrug bei Patienten der Mayo-Klinik (n = 656) 6 bis 40 Jahre postoperativ 0 bzw 2,5%, obwohl in 95 der Fälle keine totale Thyreoidektomie erfolgt war (57, 58, 59).

In dieser Untersuchung konnte festgestellt werden, daß die Prognose der Patienten, die an einem Schilddrüsenmalignom operiert wurden, sehr stark von der Histologie des Malignoms abhängt. Allein bei den 3 an papillären Schilddrüsenkarzinom erkrankten Patienten, die schon zur Zeitpunkt der Operation Metastasen aufwiesen, wurden bei der Untersuchung 1 Jahr post operationem erneut Tochtergeschwülste entdeckt, während dies bei den anderen histologischen Gruppen nur bei einem von sechs Patienten zutraf. Hieraus kann man schließen, daß bei den Patienten, die an einem prognostisch günstigeren histologischen Malignom erkrankten, eine frühzeitigere Diagnose und Therapiebeginn eine wesentlich bessere Prognose ergeben hätte.

Befunde im Rahmen einer speziellen Schilddrüsenambulanz, eine gute interdisziplinäre Zusammenarbei und nicht zuletzt die Einstellung des Allgemeinpraktikers, der - auch in Endemiegebieten - den Kropf nicht mehr lediglich als Schönheitsfehler betrachtet, sind unbedingt erforderlich um einer verbesserten Frühdiagnose und damit auch eine relative Abnahme der undifferenzierten Tumore zu erzielen. WAHL und Mitarbeiter hatten in einer Untersuchung über 270 Patienten festgestellt, daß von 1955-1967 das Verhältnis zwischen differenzierten und undifferenzierten Tumoren bei 48,7%:51,3% lag, während sich in der Zeit zwischen 1968 und 1974 ein Ergebnis von 70,6% zu 29,4% zugunsten der differenzierten Malignome fand. (56)
Auch in dieser Untersuchung ist zu erkennen, daß die differenzierten Malignome mit 65-75% die häufigste Schilddrüsenmalignome sind. (21, 24, 59).

Bei der postoperativen Nachsorge spielt die Restschilddrüse eine sehr bedeutende Rolle. Im Anschluß an der Operation muß bei entsprechender Indikation Radiojod appliziert bzw. eine externe Hochvolttherapie veranlasst werden.
In unserem Patientengut wurden 38,8% der Patienten postoperativ mit ^{131}J behandelt, 7,1% mit externer Hochvolttherapie und 14,3% mit einer kombinierten ^{131}J- und Hochvolttherapie. Von diesen Patienten hatten 18 schon Metastasen während der Operation.

Besonders die Oberwachung und Kontrolle der Patienten bezüglich ihrer medikamenösen Therapie mit Schilddrüsenhormonpräparate ist äußerst wichtig.
Die Laborwerte des Thyroxins und Trijodthyronins im Serum der 98 in der Schilddrüsenambulanz der 2. Medizinischen Klinik der Universität Düsseldorf untersuchten Patienten, zeigt ein erfreuliches Ergebnis: 98 % der Patienten haben eine euthyrote bzw. eine erwünschte „hyperthyreote" Stoffwechsellage.

Desweiteren muß überlegt werden ob nicht die Forderung erhoben werden sollte, grundsätzlich alle Patienten, die einen sog. "kalten Knoten" aufweisen, so früh wie möglich zu operieren. Dadurch könnte mit großer Sicherheit festgestellt werden ob es sich bei diesen "kalten Knoten" um die gutartigen Tumore oder ca. 5% Malignome handelt
Im letzteren Fall kann dann gleichzeitig die totale Thyreoidektomie erfolgen.

H. Zusammenfassung

Für diese Arbeit sind die Krankengeschichten von 98 Patienten ausgewertet worden, die in der Zeit von 1967 bis 1977 in der Schilddrüsenambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Düsseldorf in regelmäsiger Kontrolle nach einer Operation wegen eines Schilddrüsenmalignoms waren.

Prognostisch wichtig erscheint die Radikalität der Thyrioidektomie und die Morphologie des Malignoms.

Von den 77 total thyreoidektomierten Patienten wurden 1 Jahr nach der Operation bei 7,8% Metastasen gefunden, während von den 21 nicht total operierten Patienten in 14 % der Fälle neue Tochtergeschwülste auftraten. Man kann feststellen, daß die Teiloperierten einem etwa doppelten Risiko der Metastasierung ausgesetzt sind als Patienten, die total thyreoidektomiert wurden.

Ferner konnte festgestellt werden, daß bei Patienten, die an einem differenzierten Schilddrüsenmalignom erkrankten, bei frühzeitiger Erkennung und Therapiebeginn die Prognose äußerst günstig ist. Bei allen 3 Patienten dieser Untersuchung, die ein Jahr post operationem Metastasen aufwiesen, waren zur Zeit des operativen Eingriffes schon Tochtergeschwülste vorhanden. Bei den anderen histologischen Gruppen hatte sich die Krankheit beim Operationszeitpunkt schon bei 16,7% ausgebreitet.

Im untersuchten Patientengut wurde sehr großer Wert auf eine kontrollierte Nachbehandlung gelegt. Diese wurde im ersten Jahr vierteljährlich, dann in halbjährlichen und schließlich nach 5 tumorfreie Jahren in jährlichen Abständen durchgeführt.

Die Tatsache, daß 98% der Patienten die einer optimalen Substitutionstherapie entsprechenden Thyroxin- und Trijodthyroninwerte im Serum aufweisen, betont nur allzu deutlich die Bedeutung der postoperativen Nachsorge, besonders bezüglich der Überwachung der medikamentösen Therapie mit Schilddrüsenhormonpräraten.

Die Untersuchungsergebnisse dieser Arbeit zeigen auch, wie wichtig eine konsequente Berücksichtigung klinisch und szintigraphisch verdächtiger Befunde im Rahmen einer guten interdisziplinären Zusammenarbeit sind, um eine verbesserte Frühdiagnose und damit auch eine optimale Prognose zu erreichen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Anger, K.: Diagnostik und Therapie der Struma maligna
Med. Wschr. 31 (1977):17

2. Bay, V., P. Matthaes: Schilddrüse
in: BAUMGARTL, F., KREMER, K., SCHREIBER; H.W. (Hrsg.):
Spezielle Chirurgie für die Praxis 1, T.1., 482
G. Thieme, Stuttgart 1973

3. Beaugié, J.M., C.L. Brown, I. Doniach, J.E. Richardson: Primary malignant tumors of the thyroid: the relationship between histological classification and clinical behaviour
Br. J. Surg. 63 (1976): 173

4. Bokelmann, D., D. Dörr, F. Lindner, B. Oellers, H.D. Röher, H. Rudolph, F.A. Trumm: Zur Pathologie und Therapie der Struma maligna
Dsch. med. Wschr. 95 (1970):666

5. Chopra, I.J., D.H. Solomon, U. Chopra: Reciprocal changes in Serum Reverse T3 (RT3) and T3 in Systematic Illnesses. Evidence for Independent Pathways of T4 Metabolism in Adults
Clin. Res. 23 (1975):387A

6. Creutzig, H., J. Kallfelz, H. Haindl, R. Schulla, H. Hundeshagen: Hormonsubstitution bei Schilddrüsen-carcinompatienten
Dtsch. Med. Wschr. 102,(1977): 1763

7. DeGroot, L.J.: Thyroid Carcinoma
Med. Clin. N. Amer. 59 (1975): 1233

8. Droese, M., K. Kempken: Die Feinnadelpunktion in der Schilddrüsend agnostik
Med. Klinik 71 (1976): 229

9. Doci, R., S. Pilotti, M. Greco, N. Cascinelli: Long term results of surgical treatment of thyroid cancer Ann. Radiol. 20 (1975): 775

10. Emrich, D.: Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie G. Thieme, Stuttgart 1976 .

11. Engelken, G., U. Hymmen, P. Schenck, C. Wieland: Strahlentherapie der Struma maligna Chirurg 47 (1976):435

12. Fischer, M., G. Buttermann, G. Becker, G. Hör, W. Theisinger: Die Struma maligna Fortschr. Med. 91 (1973): 1159

13. Fransilla, K.O.; Is the differentiation between papillary and follicular thyroid carcinoma valid? Cancer, 32(1973):853

14. Fransilla, K.O.: Prognosis in thyroid carcinoma Cancer, 36 (1975):1138

15. Galvan,G.: Feinnadelpunktion bei kalten Sturmaknoten Munch. Med. Wschr. 119 (1977):229

16. Gemsenjäger E.: Zur chirurgischen Therapie der differenzierten Schilddrüsenkarzinome Dtsch. med. Wschr. 103(1978):749

17. Harness, J.K., N.W. Thompson, J.C. Sisson, W.H. Beier-Waites: Treatment of distant metastases Arch. Surg. 108 (1974):410

18. Hazard, J.B., W.A. Hawk, G. Crile jr.: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathology entity J. Clin. Endocr. 19 (1959):152

19.	Heberer, G., U. Friedel, D. Giersberg, B. Günther:	Die operative Behandlung der Schilddrüsenerkrankungen Therapiewoche 30 (1972): 2340
20.	Hedinger, Chr., L.H. Sobin:	Histological typing of thyroid tumors. International classification of tumors. WHO Nr. 11, Genf 1974
21.	Hedinger Chr.:	Klassifizierung der Schilddrüsen-tumoren. Schweiz. med. Wschr. 105 (1975):997
22.	Heinze, G.H., H.W. Pabst:	Malignome der Schilddrüse Problematik - Diagnostik - Therapie Münch. Med. Wschr 112 (1970): 1471
23.	Heinze, H.G., E. Schneis:	Malignome der Schilddrüse. Behandlungsergebnisse bei 305 Patienten Strahlentherapie 152 (1976): 114
24.	Heitz, Ph., H. Moser, J.J. Staub:	Thyroid cancer Cancer (Phila.) 37 (1976):2329
25.	Härtwig, J.:	Untersuchungen zur hormonellen Thyreoidekt. u. bei blander Struma Med. Diss. Düsseldorf 1980
26.	Horster F.A., C. Böhm:	Zur Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenkrankheiten Scripta medica Merck 2, 7. Auflage (1977):75
27.	Hueffner, M., H. Munziger, H. Papke, D. Barwick, F. Bahner, P. Schenk, D. Röher:	Prinzipien der Hormonsubstitution bei thyreoidektomierten Schilddrüsen- karzinompatienten Radiologie (Berlin) 15 (1975):245

28. Jadoul, D., Ch. Glanzmann, U. Lütolf, P. Hahnloser: Die kombinierte chirurgisch-radiotherapeutische Behandlung des papillären und folliculären Schilddrüenkarzinoms
Helv. chir. Acta 43 (1976):635

29. Janik, J.: Die Cytologie der Schilddrüse in der Diagnostik sog. "kalter Knoten"
in: SCHLEUSENER, H., WEINHEIMER, B. (Hrsg.): Schilddrüse 1973
Thieme, Stuttgart 1974

30. Jereb, B., J. Sternsward, T. Löwenhagen: Anaplastic giant-cell carcinoma of the thyroid. A study of treatment and prognosis.
Cancer 35 (1975): 1293

31. Johnston, I.D.A.: The surgery of thyroid cancer
Br. J. Surg. 62 (1975):765

32. Junginger, Th., H. Pichlmaier: Klinische Symptomatik und chirurgische Therapie der Struma maligna
Rheinisches Ärzteblatt 17 (1975):491

33. Keminger, K., Struma maligna
Langenbecks Arch Chir. 337 (1974): 721

34. Klein, E.: Die bösartigen Geschwülste der Schilddrüse.
in: OBERDISSE, K. und KLEIN, E. (Hrsg.): Die Krankheiten der Schilddrüse
Springer, Berlin, Heidelberg-New York (1967): 470

35. Klein, E., J. Kracht, H.L. Krüskemper, D. Reinwein, P.C. Scriba: Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973):2249

36. Klein, E., H.G. Heinze, G. Hoffmann, D. Reinwein, C. Schneider: Therapie der Schilddrüsenmalignome.
Dtsch. med. Wschr. 101 (1976):835

37. Klein, E.: Erkrankungen der Schilddrüse
in: GROSS, R., P. SCHOLMERICH (Hrsg.)
Lehrbuch der Inneren Medizin, 722
F.K. Schattauer, Stuttgart-New York 1977

38. Lacour, J., M. L´Heritier, J.Y. Petit, J. Genin, G. Michel, Ph. Lasser, H. Sancho
Surgical treatment of differentiated thyroid cancer at the Institut Gustav Roussy
Ann. Radiol, 20 (1977): 767

39. Leoutsakos, B., N. Georgiades: Malignant tumors of the thyroid
Int. Surg. (Chicago), 61 (1976): 455

40. Lietz, H.: Pathologische Anatomie der Schilddrüsentumoren
in: SCHLEUSENER, H., WEINHEIMER, B. (Hrsg.)
Schilddrüse 1973
Thieme, Stuttgart 1974

41. Löhrs, U.: Die pathologische Anatomie der Struma maligna
Chirurg 47 (1976): 413

42. Mazzaferri, E.L., L.R. Young, J.E. Oertel, W.T. Kemmerer, C.P. Page: Papillary thyroid carcinoma
The impact of therapy in 576 patients.
Medicine (Baltimore), 56 (1977): 171

43. Netter, F.H., O. Cope, E.S. Crelin, R.W. Rawson
The thyroid gland
The Ciba Collection of medical Illustrations, 4 (1974): 68

44. Nishiyama, R.H., E.L. Dunn, N.W. Thompson: Anaplastic spindle-cell and giant cell tumors of the thyroid gland.
Cancer, 30 (1972):113

45. Pearson, K.D., S.A. Wells, H.R. Keyser: Radiological aspects of familiar medullary carcinoma of the thyroid.
Radiology 107, (1973): 249

46. Pfannenstiel, P.: Therapie von Schilddrüsenerkrankungen
Henning (Berlin), (1975): 87

47. Ranke, E., M. Irieloff, E. Wulsch: Intrathyreoidale Ausbreitung maligner Schilddrüsentumoren.
Münch. med. Wschr. 115 (1963): 2016

48. Reinwein, D., Der maligne Solitärknoten der Schilddrüse. Kritische Oberlegungen zur Diagnostik.
Med. Welt 27 (1976):2315

49. Röher, H.D., R. Nievergelt, R. Wahl: Zur Behandlung bösartiger Schilddrüsentumoren
Münch. Med. Wschr., 119(1977): 603

50. Rose, R.G., M.P. Kelsey, W.O. Russel, M.L. Ibanez, E.C. White, R.L. Clark: Follow-up study of thyroid cancer treated by unilateral lobectomy.
Amer. J. Surg. 106 (1963): 494

51. Russel, W.O., M.L. Ibanez, R.L. Clark: Thyroid carcinoma
Cancer 16 (1963): 1425

52. Russel, W.O., M.L. Ibanez, R.L. Clark, C.S. Hill jr., E.C. White: Follicular (organoid) carcinoma of the thyroid gland
in: HEDINGER, C.E. (Ed.):
Thyroid cancer. UICC Monograph Series, Vol. 12
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg New york (1964): 14

53. Shimaoka, K., J.E. Sokal, J.W. Pickra: Metastatic neoplasma in the thyroid gland.
Cancer 15 (1962): 557

54. Tamai, H., M. Suemastu, N. Kurokawa, M. Esaki, T. Ikemi, F. Matsuzuka, K. Kuma, S. Nagataki: Alterations in circulating thyroid hormons and thyreotropin after complete thyreoidectomy.
J. Clin. Endocr. and Metabolism,48 (1979): 54

55. Tollefsen, H.R., J.J. DeCosse, R.V. Hutter: Papillary carcinoma of the thyroid. Cancer, 17 (1964):1035

56. Wahl, R., J. Nievergelt, H.D. Röher, B. Oellers: Radikale Thyreoidektomie wegen maligner Schilddrüsentumoren. Dt. med. Wschr. 102 (1977): 13

57. Woolner, L.B., O.H. Beahrs, B.M. Black, W.M. McConahey, F.R. Keating: Classification and prognosis of thyroid carcinoma. Amer. J. Surg. 102 (1961): 354

58. Woolner, L.B., O.H. Beahrs, B.M. Black, W.M. McConahey, F.R. Keating: Thyroid carcinoma. General considerations and follow-up data on 1188 cases. in: YOUNG, S., D.R. INMAN (Ed.): Thyroid neoplasma Academic Press, London - New York (1968)

59. Woolner, L.B.: Thyroid carcinoma. Pathologic classification with data on prognosis. Sem. nucl. med. 1 (1971):481

60. Zittel, R.X., P. Samini, A.Ch. Sieweke: Zur Klinik und Therapie der Struma maligna. Chirurg 39 (1968):168

Herrn Prof. Dr. med. F.A. Horster möchte ich für die Oberlassung des Themas und die mir jederzeit gewährte freundliche und wertvolle Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit herzlich danken.

L e b e n s l a u f

Am 19. April 1944 wurde ich als älteste Tochter des Facharztes für Sozialmedizin Dr. Tik-Lin Tan und seiner Ehefrau Keng-Tjoe geb. Liem in Tegal/ Java, Indonesien geboren.
Nach 6 in Indonesien vorgeschriebenen Grundschuljahren besuchte ich bis 1960 das Gymnasium Sancta Ursula in Jakarta. Danach wechselte ich auf das Onze-Lieve-Vrouwe-Instituut in Berchem bei Antwerpen (Belgien) über. Von dort ging ich 1962 nach Köln, wo ich im gleichen Jahr das Abitur für Nichtschüler am Albertus Magnus Gymnasium ablegte. Nach dem Studium der Anglistik und Germanistik trat ich 1965 ins Berufsleben ein.
1966 heiratete ich den Geschäftsführer Dipl.-Volkswirt Günter Friese.
Im Winter-Semester 1973 nahm ich das Studium der Zahnmedizin an der Universität Düsseldorf auf.
Im Sommersemester 1978 bestand ich das zahnärztliche Staatsexamen.

L e b e n s l a u f

Am 17. April [illegible] wurde ich als [illegible]

[illegible]